

ИММУНИТЕТ И БАКТЕРИАЛЬНЫЕ БИОПЛЕНКИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ПЛОТНИКОВ Ф.В.¹, МОВСЕСЯН Н.А.², ЛЕПТЕЕВА Т.Н.², ТОРОСЯН Т.А.²,
ЗЕМКО В.Ю.², ИЛЬИН Е.А.³

¹Центр урологии и андрологии, г. Минск, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

³Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №3. – С. 7-15.

IMMUNITY AND BACTERIAL BIOFILMS: CURRENT STATUS OF THE MATTER (LITERATURE REVIEW)

PLOTNIKOV P.V.¹, MOVSESYAN N.A.², LEPTEEVA T.N.², TOROSYAN T.A.², ZIAMKO V.Y.², ILYIN E.A.³

¹Center for Urology and Andrology, Minsk, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

³Vitebsk City Clinical Hospital of Emergency Care, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(3):7-15.

Резюме.

Проблема профилактики и лечения инфекционных заболеваний в практическом здравоохранении является одной из сложных, не решенных и приоритетных. При этом уже доказан факт биопленкообразования микроорганизмами-возбудителями инфекционных заболеваний, что приводит к повышению устойчивости возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний к антибактериальным препаратам, хронизации инфекционного процесса, атипичному течению заболевания. Результаты многочисленных исследований демонстрируют взаимосвязь иммунной системы и бактериальных биопленок. Описано влияние звеньев гуморального и клеточного иммунитета на матрикс биопленок или некоторые его компоненты. Центральное место в антибиопленочном иммунитете занимают нейтрофилы, которые играют ключевую роль в фагоцитозе. Однако показано, что полисахаридный матрикс биопленок снижает фагоцитоз посредством ингибирования фагоцитарного клиренса биопленочных бактерий. Многие защитные реакции иммунной системы, предназначенные для борьбы с микроорганизмами, бактерии биопленок стали способны использовать в своих целях для развития, роста, питания. Так, например, лизоцим усиливал адгезию *S. aureus* на поверхности, запуская биопленкообразование. Ряд исследований показал разрушение биопленок при воздействии сыворотки крови. Другие исследования демонстрировали активацию системы комплемента в присутствии биопленки.

Ключевые слова: иммунитет, биопленка, антибиопленочный иммунитет, нейтрофилы.

Abstract.

The problem of prevention and treatment of infectious diseases in practical health care is one of the most difficult, unsolved and priority ones. At the same time, the fact of biofilm formation by microorganisms-causative agents of infectious diseases has already been proved, which leads to an increase in the resistance of pathogens of infectious-inflammatory diseases to antibacterial drugs, chronization of the infectious process, and an atypical course of the disease. The results of numerous studies have shown the relationship between the immune system and bacterial biofilms. The effect of the links of humoral and cellular immunity on the matrix of biofilms or some of its components has been described. Neutrophils, that play a key role in phagocytosis rank first in antibiofilm immunity. However, it has been shown that the polysaccharide matrix of biofilms reduces phagocytosis by inhibiting the phagocytic clearance of biofilm bacteria. Bacteria of biofilms have become able to use many protective reactions of the immune system, designed to fight with microorganisms for their own purposes for development, growth, nutrition. For example, lysozyme enhanced the adhesion of *S. aureus* to the surface, triggering biofilm formation. Several studies have shown the destruction of biofilms when exposed to blood serum. Other studies have demonstrated the activation of the complement system in the presence of biofilm.

Key words: immunity, biofilm, antibiofilm immunity, neutrophils.

Сегодня вопросы профилактики и лечения инфекционных заболеваний являются наиболее приоритетными и все еще не решенными в практическом здравоохранении. Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения, использование новых препаратов, количество больных хирургической инфекцией не имеет тенденции к снижению. К факторам, способствующим развитию инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ), необходимо отнести и увеличение числа антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, снижение общей иммунологической реактивности организма пациентов, усиление вирулентности условно-патогенной микрофлоры, патоморфизм видового и количественного состава раневой микрофлоры [1-3].

Биопленочная форма существования микроорганизмов в последние годы стала объектом пристального внимания. Микробные биопленки представляют собой организованные определенным образом сообщества. Биопленки образуются путем прикрепления микроорганизмов и характеризуются адгезией к субстрату или к другим микроорганизмам, при этом клетки погружены в матрикс, который образован внеклеточными полимерными структурами. Это определение принципиально отличает бактериальные биопленки от структур, лишь внешне напоминающих биопленки. Так, например, колонии микроорганизмов растут в чашках Петри на поверхности агара, но при этом клетки не заключены в матрикс и не отвечают характеристикам, присущим биопленке. Микроорганизмы в составе биопленки фенотипически отличаются от бактерий в планктонной форме, в то же время фенотип биопленки зависит от стадии роста биопленки и экспрессии генов внутри матрикса [3, 4].

Клетки в биопленках могут принадлежать одному и тому же виду или содержать несколько различных видов микроорганизмов. Прежде всего, это могут быть живые или погибшие, разрушенные клетки. Живые микроорганизмы биопленок различаются по ряду признаков. Эти признаки зависят от местоположения бактерий. Существуют клетки, обладающие способностью расти на питательных средах, и те, что не дают такого роста. Бактерии в биопленках также отличаются наличием капсул, скоростью роста, размерами, подвижностью. Инфекционно-воспалительные заболевания различной этиологии зачастую связаны с образованием возбудителями биопленок и называются биопленочными инфек-

циями. При этом более 70% всех инфекций человека, вызванных бактериальным агентом, составляют биопленки [1, 3, 5].

Биопленки осложняют течение инфекционно-воспалительного процесса – рецидивы, склонность к хронизации и антибиотикорезистентность [1, 5]. Доказано, что бактериальные пленки увеличивают вирулентность и патогенность абсолютно всех микроорганизмов, являясь приспособительным инструментом. Согласно данным современной литературы, заболеваемость инфекциями, вызванными биопленкой, достаточно высока и составляет около 80% от всех инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе в развитых странах. Многие микроорганизмы (*E. coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria*) могут существовать в составе биопленок, например, на поверхности пищевых продуктов. Согласно современным данным, такие патогенные микроорганизмы, как золотистый стафилококк, стрептококки, энтерококки, кишечная палочка зачастую обнаруживаются на медицинских изделиях (катетеры, искусственные суставы, клапаны сердца) [2, 3]. Рост биопленки доказан при различных инфекционных заболеваниях. Показано, что при кариесе дентина и эмали, фиброзах, инфекциях мочеполовой системы, эндокардите, отитах, офтальмологических инфекциях биопленка обнаруживается через несколько часов от начала инфицирования.

Важной причиной осложненного течения биопленочных инфекций является повышенная устойчивость биопленочных бактерий к иммунным эффекторам. Нарушение регуляции процесса воспаления неизбежно приводит к существенному изменению его течения и снижает защитный потенциал макроорганизма. Сегодня очень актуально высказывание о том, что бактерии в составе биопленок являются недоступными для различных звеньев иммунитета. Некоторые авторы утверждают, что биопленки могут блокировать начальные стадии воспаления, что ведет к «ступору и бездействию врожденного иммунитета» [6-8].

Влияние эффекторов иммунной системы на бактериальные биопленки на сегодняшний день изучено недостаточно, однако есть представление о некоторых реакциях иммунных эффекторов с компонентами биопленок *in vivo*. Взаимодействие некоторых факторов иммунной системы (тучные клетки, белки острой фазы воспаления) и биопленок не изучено вовсе, но име-

ется представление о роли определенных эффекторов гуморального и клеточного иммунитета (нейтрофилы, система комплемента) в антибиопленочном иммунитете [8, 9].

Гуморальный иммунный ответ призван защищать макроорганизм от внеклеточных патогенов и представлен иммуноглобулинами, системой комплемента, лизоцимом, дефензинами, циркулирующими иммунными комплексами и др. На сегодняшний день имеются работы по изучению влияния гуморального иммунного ответа макроорганизма на микробную биопленку. Научные исследования, связанные с изучением влияния гуморального иммунного ответа макроорганизма на микробную биопленку, фрагментарны и немногочисленны, количество этих работ значительно меньше в сравнении с изучением влияния клеточного иммунного ответа [10-13].

Находит подтверждение в современных исследованиях утверждение о том, что комплемент – важная часть гуморального иммунитета – способен активироваться в присутствии биопленок. Система комплемента – комплекс белков, который участвует в опосредованном антителами бактериолизе, а также выполняет значительную роль при фагоцитозе, опсонизации и хемотаксисе [12, 14, 15].

Существует ряд работ, посвященных взаимодействию микробной биопленки и системы комплемента, где предположено, что активация комплемента протекает по классическому антителозависимому пути. Было показано, что полисахаридный межклеточный адгезин *S. epidermidis* запускал полноценную активацию факторов комплемента C1, C3–5 с образованием мембраноатакующего комплекса с освобождением анафилотоксинов C3a, C4a и C5a [9]. В свою очередь микробная биопленка *S. aureus* имела такую же активность: при взаимодействии биопленки с сывороткой крови происходила активация комплемента с отложением на биопленке комплексов C3bi [10]. Микробные биопленки *P. aeruginosa* были способны активировать систему комплемента как классическим способом, так и альтернативно с помощью липополисахарида. Однако в сравнении с планктонной формой комплемент-активирующая способность микробной биопленки *P. aeruginosa* была существенно ниже. Причина в альгинате: он связывает катионы Ca^{2+} и Mg^{2+} , столь необходимые для эффективной активации системы комплемента [11, 16].

Исследования последних лет продемон-

стрировали способность сывороток крови к разрушению матрикса биопленок. Снижение этой способности может быть причиной возникновения и дальнейшего усугубления течения инфекционного процесса [1, 3]. Авторами этих работ было показано, что имеется способность сывороток крови оказывать разрушающее действие на экзополимерный матрикс биопленки *S. aureus* у лиц с гнойно-воспалительными заболеваниями в сравнении с лицами без гнойно-воспалительных процессов. Аналогичный пример был продемонстрирован на микробной биопленке *P. aeruginosa*. Теми же авторами было изучено бактерицидное действие препаратов поликлональных иммуноглобулинов класса G на бактериальную биопленку. Предположено, что ферментативное действие иммуноглобулинов G на экзополимерный матрикс биопленки основано на расщеплении гиалуроновой кислоты матрикса за счет гиалуронидазной активности, ДНКазной активности – за счет расщепления ДНК экзополимерного матрикса микробной биопленки [11, 16, 17].

В настоящий момент продолжают исследования по изучению возможности применения самых различных антимикробных пептидов (дефензины, протегрины, кателицидины) в отношении бактериальной биопленки. Катионные антимикробные пептиды обладают широким спектром действия, оказывая антимикробное действие, стимулируя продукцию цитокинов, миграцию и пролиферацию клеток, модулируют гуморальный иммунный ответ [10, 11, 17, 18]. Многие антимикробные пептиды на сегодняшний день тестируются в клинических испытаниях в качестве потенциальных новых антимикробных средств, как самостоятельных, так и в качестве дополнения к антибиотикам [11]. Синтетический пептид 1018, запускающий разрушение сигнального нуклеотида (p)ppGpp, полностью предотвращал первый этап образования микробной биопленки как грамположительных, так и грамотрицательных патогенов. В минимальных концентрациях пептид 1018 приводил к рассеиванию биопленки, в более высоких – вызывал уничтожение микробных клеток биопленки [11, 19].

Достаточно противоречивы работы по влиянию лизоцима – антибактериального компонента, высвобождающегося при дегрануляции нейтрофилов на микробную биопленку. Ряд авторов продемонстрировал, что лизоцим (мурамидаза) оказывал на процесс биопленкообразования только усиливающее действие. В исследовании

раневых изолятов *S. aureus* показано, что на поверхности полимеров с нанесенным заранее лизоцимом рост микробной биопленки происходит в разы активнее [11, 13, 17]. В опытах с сорбированным лизоцимом на контактных линзах последний усиливал адгезию *S. aureus* на поверхности, тем самым запуская первый этап биопленкообразования [11]. Однако существуют источники свидетельствующие о противобиопленочной активности лизоцима. Исследователи нанесли лизоцим как защитную пленку на стальную поверхность медицинских устройств от бактериальной адгезии и биопленкообразования. Авторы этой работы сделали положительные выводы о результате такой обработки, так как в опытах лизоцим предотвращал бактериальную адгезию *E. coli* и *S. aureus* [8, 10, 14].

Нейтрофилы - это один из важнейших компонентов сложного механизма врожденного клеточного иммунитета [20, 21]. Являясь самой многочисленной группой лейкоцитов, в то же время нейтрофилы – первые эффекторные клетки иммунной системы, которые в огромном количестве попадают в очаг инфекции и, взаимодействуя с другими клетками иммунной системы, активируются и реализуют свой антибактериальный потенциал. Покинув кровоток, нейтрофилы под воздействием раздражителей различного генеза выделяют различные секреторные продукты, которые взаимодействуют как с микроорганизмами, так и с клетками тканей [11, 20].

В исследованиях было доказано, что стафилококковые инфекции могут быть атакованы нейтрофильными клетками, при этом последние могут проходить внутрь биопленки [21-23]. Несколько позже были изучены механизмы активации нейтрофилов в процессе разрушения стафилококковых биопленок. Продemonстрировано, что с помощью фагоцитоза нейтрофилы могут разрушать биопленки микроорганизмов, однако степень разрушения биопленок зависела от степени зрелости биопленки. Зрелые биопленки отличались более высокой устойчивостью к атаке нейтрофилами.

Практически все авторы говорят о том, что основным фактором снижения эффективности фагоцитоза нейтрофильными клетками являются антифагоцитарные структуры внеклеточного матрикса биопленок. В исследованиях продемонстрировано, что полисахаридный межклеточный адгезин (ПМА), который является базовым компонентом экзополимерного матрикса биопленок

S. epidermidis, ослабляет фагоцитоз. Это происходит вследствие ингибирования фагоцитарного клиренса микроорганизмов биопленки. В то же время рядом других авторов была продемонстрирована повышенная выживаемость *S. epidermidis* в среде ПМА при воздействии фагоцитов [24, 25, 26]. Внеклеточный полисахарид *S. mutans* приводил к увеличению выживаемости стрептококков при взаимодействии с нейтрофилами примерно в 2 раза. Механизм повышения выживаемости был обусловлен снижением продукции кислород-реактивных продуктов нейтрофильных клеток вдвое, при этом секреторная дегрануляция не изменилась.

В ранних исследованиях показана низкая эффективность фагоцитоза по отношению к биопленкам *P. aeruginosa*, обусловленная лишь механическим барьером, состоящим из экзополимерного матрикса. Предполагалось, что этот барьер не дает эффекторам иммунной системы (фагоциты, антитела и др.) проникнуть внутрь биопленки и воздействовать на бактериальные клетки [24]. Сегодня уже говорят о селективной работе матрикса биопленок, то есть избирательном его воздействии на определенные функции нейтрофилов. Экзополимерный матрикс синегнойной биопленки, в том числе в условиях отсутствия планктонных форм клеток, демонстрировал селективное угнетающее действие хемотаксиса нейтрофилов, в то же время нейтрофилы могли мигрировать [21]. Рядом исследований показана способность матрикса нарушать хемотаксис и при инфекциях отличной этиологии, в том числе при имплант-ассоциированных инфекциях [21, 22]. Этот механизм может лечь в основу невысокой способности нейтрофилов разрушать бактериальные биопленки, неспособности прохождения нейтрофилов в глубокие слои биопленки синегнойной биопленки [25, 26]. Было установлено, что опсонизация не может нейтрализовать антифагоцитарные свойства матрикса: PNAG (poly-N-acetylglucosamine) защищает *S. aureus* от комплемент-зависимого фагоцитоза нейтрофилами [27, 28].

Перечисленные факты определяют общую закономерность: экзополимерный матрикс микроорганизмов, образующих биопленку, содержит структуры, ослабляющие фагоцитоз. Фагоциты макроорганизма не способны поглощать биопленки в отличие от отдельных бактериальных клеток, находящихся в так называемой планктонной форме.

Экспериментально доказано, что биопленочные микроорганизмы используют механизмы для перенаправления атаки нейтрофилов против них самих. Было обнаружено, что в присутствии нейтрофилов биопленки *P. aeruginosa* растут более усиленно и активно. Авторами установлено, что в присутствии биопленок *P. aeruginosa* происходит некроз нейтрофильных клеток, а также увеличение количества планктонных форм микроорганизмов в следствие дисперсии – перехода биопленочной формы бактерий в планктонную. В то же время количество жизнеспособных бактерий в биопленке также увеличилось, т.е. биопленка становилась более зрелой и выраженной [24, 25]. Считается, что *P. aeruginosa*, способные формировать биопленки, вызывают киллинг нейтрофилов и используют остатки их распада как субстратов для развития биопленки. Это подтверждается экспериментами, в которых было доказано, что биопленка использует актин и ДНК нейтрофилов в качестве структурных элементов экзополимерного матрикса. В современных экспериментах по моделированию синегнойной биопленки на поверхности контактных линз было установлено, что нейтрофилы индуцировали более быстрый рост биопленки. Было показано, что уже через 24 часа биопленка включала высвободившиеся после разрушения нейтрофильных клеток актин и внеклеточную ДНК. В то же время, D-изомер полиаспарагиновой кислоты, используемый отдельно или в сочетании с ДНКазой, подавлял образование биопленки на поверхности контактных линз [26–28].

Ускользание бактерий в составе биопленки от иммунных реакций (фагоцитоз), эксплуатации реактивности нейтрофилов бактериями и структур для нужд образования биопленок имеют не только теоретический интерес. Это объясняет механизмы хронизации инфекционных процессов и позволяет строить модели патогенеза биопленочных инфекций. Гипотетически модель вовлечения нейтрофилов в процесс хронизации биопленочной инфекции, возбудителем которой является *P. aeruginosa*, выглядит следующим образом: возникает инфекционный очаг – нейтрофилы мигрируют в очаг инфекции и атакуют его – бактерии «обходят» фагоцитоз и стимулируют образование биопленки – биопленка усиливает защиту от эффекторов иммунной системы (включая нейтрофилы) – нейтрофилы продолжают поступать в очаг воспаления – нейтрофилы в очаге воспаления активируются и осуществляют био-

цидную активность, но теряют способность проникать в биопленку и, следовательно, разрушают ткани макроорганизма – тканевый детрит и нейтрофилы становятся субстратом для биопленочных бактерий – биопленка продолжает расти, микроорганизмы размножаются. В таком ключе сегодня рассматривается патогенез синегнойных инфекций и имплант-ассоциированных инфекций [17, 19, 28, 29].

Анализ системы нейтрофилы-биопленка позволяет сделать вывод: существует минимум три основных варианта взаимодействия в этой системе, которые включают нейтрофил-зависимое разрушение биопленки, ускользание от нейтрофилов, а также использование нейтрофилов биопленкой для роста и развития. Успешное разрушение биопленок нейтрофилами более вероятно на ранних стадиях созревания биопленок. Анализ возможных вариантов взаимодействия нейтрофилов и биопленок рассматривается как перспективное направление для управления процессом биопленкообразования и разрушения биопленок.

Согласно данным современной литературы, в присутствии биопленок можно наблюдать нарушение функции, иногда гибель макрофагов. Это может быть вызвано действием различных токсинов, изменениями pH [26, 28]. Отмечено, что в присутствии незрелой биопленки макрофаги структурно и фенотипически не изменяются, однако, если инкубировать макрофагальные клетки с более зрелой бактериальной биопленкой, в клетках обнаруживаются изменения дистрофического характера [11, 12, 15, 27]. Ряд современных исследований продемонстрировал изменение фенотипа макрофагов при взаимодействии с биопленками. При этом у клеток появляется фибриногенная активность и повышается противовоспалительное действие [11]. Было доказано, что биопленка стремится сохранить свою целостность, так как часть механически поврежденной биопленки поглощается макрофагами [10, 11, 28, 29].

Известно, что для ускорения процесса очищения раны и удаления бактериальных агентов высвобождаются активные формы кислорода. Таким свойством обладают нейтрофилы и макрофаги [19, 24, 29, 30]. Однако очевиден факт повреждения собственных клеток организма в очаге воспаления при высокой концентрации нейтрофилов и макрофагов, активных веществ и ферментов, так как наблюдается сниженная эффективность иммунного ответа в присутствии

био пленки [30]. В такой среде био пленка растет еще быстрее, так как ее элиминация часто безуспешна, а окружающая среда и экссудат будут служить субстратом для питания и размножения бактериальных клеток и роста экзополимерного матрикса [31, 32].

Анализ участия Т-клеточного звена в разрушении био пленок демонстрирует, что очаг воспаления, сопряженного с био пленочной инфекцией, инфильтрован как макрофагами, так и Т-лимфоцитами [32]. Однако миграции Т-лимфоцитов в очаг воспаления возможна при нарушении эпителиального слоя и адгезии к участкам повреждения био пленок с ростом экзополимерного матрикса. При несоответствии этих условий количество лимфоцитов в очаге воспаления статистически значимо не отличается от воспаления, вызванного небио пленочным агентом. Также отмечено, что в присутствии био пленок повышается выделение цитокинов. Высокий уровень цитокинов является следствием повышенной миграции лимфоцитов и попаданием в очаг воспаления лейкоцитов. Было доказано, что активность лимфоцитов ниже к био пленочным формам бактерий, чем к планктонным, однако они все остаются активными по отношению к био пленке из-за высокой концентрации цитокинов.

Заключение

Таким образом, сегодня вопрос взаимодействия био пленок микроорганизмов и иммунной системы широко изучается. Есть данные о влиянии различных звеньев иммунитета на бактериальные био пленки. Лизоцим может быть субстратом для размножения био пленок. Присутствие био пленки в некоторой степени угнетает классические механизмы противовоспалительного ответа. Тем не менее вопросы регуляции механизмов иммунной системы против патогенов био пленок остаются открытыми и предполагают необходимость дальнейших исследований.

Литература

1. Управление формированием микробных био пленок: анти- и пробио пленочные агенты / В. К. Платунов [и др.] // Микробиология. – 2017. – Т. 86, № 4. – С. 402–420.
2. Харсеева, Г. Г. Био пленки патогенных бактерий: биологические свойства и роль в хронизации инфекционного процесса / Г. Г. Харсеева, Я. Н. Фролова, А. Ю. Миронов // Успехи современ. биологии. – 2015. – Т. 135, № 4. – С. 346–354.
3. Nanoparticle-biofilm interactions: the role of the EPS matrix / S. Fulaz [et al.] // Trends Microbiol. – 2019 Nov. – Vol. 27, N 11. – P. 915–926.
4. Инфекции, связанные с установкой инородных материалов (протезы, сетки, импланты) / И. Н. Петухова [и др.] // Злокачеств. опухоли. – 2017. – № 3, спецвып. 1. – С. 57–60.
5. A New Acid-oxidizing Solution: Assessment of Its Role on Methicillinresistant Staphylococcus aureus (MRSA) Biofilm Morphological Changes / N. D'Atanasio [et al.] // Wounds. – 2015 Oct. – Vol. 27, N 10. – P. 265–273.
6. Kernien, J. F. Conserved inhibition of neutrophil extracellular trap release by clinical Candida albicans biofilms / J. F. Kernien, C. J. Johnson, J. E. Nett // J. Fungi (Basel). – 2017 Sep. – Vol. 3, N 3. – P. 49.
7. Staphylococcus aureus biofilms release leu-kocidins to elicit extracellular trap formation and evade neutrophil-mediated killing / M. Bhattacharya [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2018 Jul. – Vol. 115, N 28. – P. 7416–7421.
8. Функциональный статус нейтрофилов при взаимодействии с микроорганизмами с разной степенью био пленко-образования, выделенными из ротовой полости лиц, использующих съемные стоматологические ортопедические конструкции / Ю. С. Шишкова [и др.] // Рос. иммунол. журн. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 370–372.
9. Пневмококковые био пленки / А. Н. Маянский [и др.] // Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология. – 2015. – Т. 33, № 3. – С. 16–22.
10. Шлепотина, Н. М. Микробный пейзаж у пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы / Н. М. Шлепотина, О. Л. Колесников, Л. Л. Плоткин // Рос. иммунол. журн. – 2015. – Т. 9, № 2-1. – С. 710–712.
11. Современные представления о механизмах взаимодействия био пленки и факторов клеточного иммунитета / Н. М. Шлепотина [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – № 1. – С. 83–90.
12. New insights into neutrophil extracellular traps: Mechanisms of formation and role in inflammation / H. Yang [et al.] // Front. Immunol. – 2016 Aug. – Vol. 7. – P. 302.
13. Антимикробные стратегии нейтрофилов при инфекционной патологии / Б. Г. Андрюков [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2016. – Т. 61, № 12. – С. 825–833.
14. Benarafa, C. Role of granule proteases in the life and death of neutrophils / C. Benarafa, H.-U. Simon // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2017 Jan. – Vol. 482, N 3. – P. 473–481.
15. Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: An overview / V. Delgado-Rizo [et al.] // Front. Immunol. – 2017 Feb. – Vol. 8. – P. 81.
16. Контроль первичной адгезии микроорганизмов и формирования био пленок на стоматологических материалах, используемых для трансдентальной имплантации при зубосохраняющих операциях / В. Н. Царёв [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2018. – Т. 63, № 9. – С. 568–573.
17. Пневмококковые био пленки / А. Н. Маянский [и др.] // Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология. – 2015. – Т. 33, № 3. – P. 16–22.
18. Функциональный статус нейтрофилов при взаимодействии с микроорганизмами с разной степенью био пленкообразования, выделенными из ротовой полости лиц, использующих съемные стоматологические ортопедические конструкции / Ю. С. Шишкова [и др.] // Рос. иммунол.

- нол. журн. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 370–372.
19. Ярец, Ю. И. Хроническая раневая инфекция: современные представления и диагностические подходы / Ю. И. Ярец // *Здравоохранение*. – 2016. – № 7. – С. 39–50.
 20. Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий / Б. Г. Андриуков [и др.] // *Здоровье. Мед. экология. Наука*. – 2017. – № 1. – С. 4–18.
 21. Dapunt, U. Innate immune response in implant-associated infections: neutrophils against biofilms / U. Dapunt, G. M. Hansch, C. R. Arciola // *Materials (Basel)*. – 2016 May. – Vol. 9, N 5. – P. 387.
 22. Ерошенко, Д. В. Сравнительный анализ формирования и разрушения биоплёнок PIA-отрицательных бактерий *Staphylococcus epidermidis* под действием гидролитических факторов / Д. В. Ерошенко, В. П. Коробов // *Вестн. ТГУ. Биология*. – 2015. – № 1. – С. 28–36.
 23. Участие внеклеточных ДНК-ловушек в защитных и патологических реакциях организма / И. И. Долгушин [и др.] // *Рос. иммунол. журн.* – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 164–170.
 24. Кравцов, А. Л. Роль нейтрофильных внеклеточных ловушек при особо опасных бактериальных инфекциях / А. Л. Кравцов // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2016. – № 4. – С. 95–104.
 25. Human neutrophils use different mechanisms to kill *Aspergillus fumigatus* conidia and hyphae: evidence from phagocyte defects / R. P. Gazendam [et al.] // *J. Immunol.* – 2016 Feb. – Vol. 196, N 3. – С. 1272–1283.
 26. Шварц, Т. А. Биопленки как микробное сообщество / Т. А. Шварц // *Вестн. Курган. гос. ун-та. Сер. Естествен. науки*. – 2015. – № 1. – С. 41–44.
 27. Фролова, А. В. Новые антимикробные агенты, способные разрушать матрикс биопленок / А. В. Фролова, С. А. Сенькович, Ф. В. Плотников // *Вестн. Смолен. гос. мед. акад.* – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 41–45.
 28. Nanoparticle-biofilm interactions: the role of the EPS matrix / S. Fulaz [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2019 Nov. – Vol. 27, N 11. – P. 915–926.
 29. Leukotriene B4-neutrophil elastase axis drives neutrophil reverse transendothelial cell migration in vivo / B. Colom [et al.] // *Immunity*. – 2015 Jun. – Vol. 42, N 6. – P. 1075–1086.
 30. Jenne, C. N. Neutrophils: multitasking first responders of immunity and tissue homeostasis / C. N. Jenne, S. Liao, B. Singh // *Cell. Tissue Res.* – 2018 Mar. – Vol. 371, N 3. – P. 395–397.
 31. Lee, K. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm, a programmed bacterial life for fitness / K. Lee, S. S. Yoon // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2017 Jun. – Vol. 27, N 6. – P. 1053–1064.
 32. Biofilms: novel strategies based on antimicrobial peptides / E. Galdiero [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2019 Jul. – Vol. 11, N 7. – P. 322.

Поступила 29.04.2021 г.

Принята в печать 15.06.2021 г.

References

1. Plaktunov VK, Martianov SV, Teteneva NA, Zhurina MV. Management of microbial biofilm formation: anti- and pro-biofilm agents. *Mikrobiologiya*. 2017;86(4):402–20. (In Russ.)
2. Kharseeva GG, Frolova IaN, Mironov Alu. Biofilms of pathogenic bacteria: biological properties and role in the chronicity of the infection process. *Uspekhi Sovremen Biologii*. 2015;135(4):346–54. (In Russ.)
3. Fulaz S, Vitale S, Quinn L, Casey E. Nanoparticle-biofilm interactions: the role of the EPS matrix. *Trends Microbiol.* 2019 Nov;27(11):915–926. doi: 10.1016/j.tim.2019.07.004
4. Petukhova IN, Sokolovskii AV, Grigorevskaya ZV, Bagirova NS, Tereshchenko IV, Varlan GV, i dr. Infections associated with the placement of foreign materials (prostheses, mesh, implants). *Zlokachestv Opukholi*. 2017;(3 spetsvyp 1):57–60. (In Russ.)
5. D'Atanasio N, Capezzone de Joannon A, Mangano G, Meloni M, Giarratana N, Milanese C, et al. A New Acid-oxidizing Solution: Assessment of Its Role on Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Biofilm Morphological Changes. *Wounds*. 2015 Oct;27(10):265–73.
6. Kernien JF, Johnson CJ, Nett JE. Conserved inhibition of neutrophil extracellular trap release by clinical *Candida albicans* biofilms. *J Fungi (Basel)*. 2017 Sep;3(3):49. doi: 10.3390/jof3030049
7. Bhattacharya M, Berends ETM, Chan R, Schwab E, Roy S, Sen CK, et al. *Staphylococcus aureus* biofilms release leu-kocidins to elicit extracellular trap formation and evade neutrophil-mediated killing. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018 Jul;115(28):7416–7421. doi: 10.1073/pnas.1721949115
8. Shishkova IuS, Dolgushin II, Kolesnikov OL, Lipskaia AD. Functional status of neutrophils in interaction with microorganisms with different degrees of biofilm formation isolated from the oral cavity of persons using removable dental prostheses. *Ros Immunol Zhurn*. 2016;10(3):370–2. (In Russ.)
9. Maianskii AN, Chebotar IV, Lazareva AV, Maianskii NA. Pneumococcal biofilms. *Molekuliarn Genetika Mikrobiologiya Virusologiya*. 2015;33(3):16–22. (In Russ.)
10. Shlepotina NM, Kolesnikov OL, Plotkin LL. Microbial landscape in patients with purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome. *Ros Immunol Zhurn*. 2015;9(2-1):710–2. (In Russ.)
11. Shlepotina NM, Peshikova MV, Kolesnikov OL, Shishkova IuS. Current understanding of the mechanisms of interaction between biofilm and cellular immunity factors. *Zhurn Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii*. 2020;(1):83–90. (In Russ.)
12. Yang H, Biermann MH, Brauner JM, Liu Y, Zhao Y, Herrmann M. New insights into neutrophil extracellular traps: Mechanisms of formation and role in inflammation. *Front Immunol*. 2016 Aug;7:302. doi: 10.3389/fimmu.2016.00302
13. Andriukov BG, Somova LM, Drobot EI, Matosova EV. Antimicrobial strategies of neutrophils in infectious pathology. *Klin Lab Diagnostika*. 2016;61(12):825–33. (In Russ.)
14. Benarafa C, Simon H-U. Role of granule proteases in the life and death of neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Jan;482(3):473–481. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.11.086
15. Delgado-Rizo V, Martínez-Guzmán MA, Iñiguez-Gutierrez

- L, García-Orozco A, Alvarado-Navarro A, Fafutis-Morris M. Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: An overview. *Front Immunol.* 2017 Feb;8:81. doi: 10.3389/fimmu.2017.00081
16. Tcarev VN, Stepanov AG, Ippolitov EV, Podporin MS, Tcareva TV. Control of primary adhesion of microorganisms and biofilm formation on dental materials used for transdental implantation in dental surgeries. *Klin Lab Diagnostika.* 2018;63(9):568-73. (In Russ.)
17. Maianskii AN, Chebotar IV, Lazareva AV, Maianskii NA. Pneumococcal biofilms. *Molekuliarnaya Genetika Mikrobiologii i Virusologii.* 2015;33(3):16-22. (In Russ.)
18. Shishkova IuS, Dolgushin II, Kolesnikov OL, Lipskaia AD. Functional status of neutrophils in interaction with microorganisms with different degrees of biofilm formation isolated from the oral cavity of persons using removable dental prostheses. *Ros Immunol Zhurn.* 2016;10(3):370-2. (In Russ.)
19. Iaretc IuI. Chronic Wound Infections: Current Concepts and Diagnostic Approaches. *Zdravookhranenie.* 2016;(7):39-50. (In Russ.)
20. Andriukov BG, Somova LM, Drobot EI, Matosova EV. Protective strategies of neutrophil granulocytes against pathogenic bacteria. *Zdorov'e Med Ekologii i Nauka.* 2017;(1):4-18. (In Russ.)
21. Dapunt U, Hansch GM, Arciola CR. Innate immune response in implant-associated infections: neutrophils against biofilms. *Materials (Basel).* 2016 May;9(5):387. doi: 10.3390/ma9050387
22. Eroshenko DV, Korobov VP. Comparative analysis of the formation and destruction of PIA-negative bacteria *Staphylococcus epidermidis* biofilms under the action of hydrolytic factors. *Vestn TGU Biologii.* 2015;(1):28-36. (In Russ.)
23. Dolgushin II, Savochkina Alu, Kurnosenko IV, Dolgushina VD, Saveleva AA, Samuseva IV, Maiakova VB. Involvement of extracellular DNA traps in protective and pathological reactions of the body. *Ros Immunol Zhurn.* 2015;9(2):164-70. (In Russ.)
24. Kravtsov AL. Role of neutrophil extracellular traps in particularly dangerous bacterial infections. *Zhurn Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii.* 2016;(4):95-104. (In Russ.)
25. Gazendam RP, van Hamme JL, Tool ATJ, Hoogenboezem M, van den Berg JM, Prins JM, et al. Human neutrophils use different mechanisms to kill *Aspergillus fumigatus* conidia and hyphae: evidence from phagocyte defects. *J Immunol.* 2016 Feb;196(3):1272-83. doi: 10.4049/jimmunol.1501811
26. Shvartc TA. Biofilms as a microbial community. *Vestn Kurgan Gos Un-ta Ser Estestven Nauki.* 2015;(1):41-4. (In Russ.)
27. Frolova AV, Senkovich SA, Plotnikov FV. New antimicrobial agents capable of disrupting the biofilm matrix. *Vestn Smolen Gos Med Akad.* 2015;14(1):41-5. (In Russ.)
28. Fulaz S, Vitale S, Quinn L, Casey E. Nanoparticle-biofilm interactions: the role of the EPS matrix. *Trends Microbiol.* 2019 Nov;27(11):915-926. doi: 10.1016/j.tim.2019.07.004
29. Colom B, Bodkin JV, Beyrau M, Woodfin A, Ody C, Rourke C, et al. Leukotriene B4-neutrophil elastase axis drives neutrophil reverse transendothelial cell migration in vivo. *Immunity.* 2015 Jun;42(6):1075-86. doi: 10.1016/j.immuni.2015.05.010
30. Jenne CN, Liao S, Singh B. Neutrophils: multitasking first responders of immunity and tissue homeostasis. *Cell Tissue Res.* 2018 Mar;371(3):395-397. doi: 10.1007/s00441-018-2802-5
31. Lee K, Yoon SS. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm, a programmed bacterial life for fitness. *J Microbiol Biotechnol.* 2017 Jun;27(6):1053-1064. doi: 10.4014/jmb.1611.11056
32. Galdiero E, Lombardi L, Falanga A, Libralato G, Guida M, Carotenuto R. Biofilms: novel strategies based on antimicrobial peptides. *Pharmaceutics.* 2019 Jul;11(7):322. doi: 10.3390/pharmaceutics11070322

Submitted 29.04.2021

Accepted 15.06.2021

Сведения об авторах:

Плотников Ф.В. – к.м.н., доцент, врач-уролог, центр урологии и андрологии, г. Минск;

Мовсесян Н.А. – аспирант кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Лептеева Т.Н. – аспирант кафедры клинической микробиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Торосьян Т.А. – к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Земко В.Ю. – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Ильин Е.А. – врач-интерн, Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи.

Information about authors:

Plotnikov P.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, urologist, Minsk Center for Urology and Andrology; Movsesyan N.A. – postgraduate of the Chair of Pediatric Dentistry & Orthodontics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Lepteeva T.N. – postgraduate of the Chair of Clinical Microbiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Torosyan T.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Maxillofacial Surgery & Operative

Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Ziamko V.Y. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Ilyin E.A. – intern, Vitebsk City Clinical Hospital of Emergency Care.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ФПК и ПК. E-mail: narine.movsesyan@list.ru – Мовсесян Наринэ Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pediatric Dentistry & Orthodontics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: narine.movsesyan@list.ru – Narine A. Movsesyan.